



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ingestão alimentar e modulação hormonal

Food intake and hormonal modulation

Sérgio Pita Antão

Orientado por: Prof. Doutora Carla Pedrosa

Coorientado por: Dra. Mariana Ferreira e Dr. Sérgio Félix Teixeira

Monografia

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2017

Agradecimentos

À minha mãe, pois é graças a ela que conclui esta etapa.

À Professora Doutora Carla Pedora, pela orientação, dedicação e horas perdidas na correção e compreensão deste trabalho.

À Dra. Mariana Ferreira e Dr. Sérgio pelas revisões e correções.

À Laura Ribeiro, pelo companheirismo, horas de trabalho em conjunto, gargalhadas e apoio nos ataques de desespero.

Ao Ivan Figueiredo, também por todo o apoio logístico e companheirismo.

Resumo

A relevância da modulação hormonal dependente da ingestão alimentar tem sido alvo de investigação recente. Estudos envolvendo restrição energética em humanos reportaram diminuição na leptina, insulina, testosterona e hormonas tireóideas, bem como o aumento da grelina e cortisol. Os hidratos de carbono, lípidos e proteínas, além das suas funções básicas, também apresentam efeitos endócrinos em diferentes eixos hipotalâmicos no que diz respeito à modulação da insulina, leptina, hormonas gastrointestinais, hormonas sexuais, entre outras. Evidências semelhantes são associadas ao consumo de fibra, sugerindo efeitos na regulação do apetite a nível do sistema nervoso central, devido à sua influência na secreção de certas hormonas. Paralelamente, há evidência de que alimentos específicos ou substâncias bioativas presentes nos mesmos possam ter um efeito individual na modulação hormonal, como é o caso das crucíferas, isoflavonas da soja, fosfatidilserina e inositol. Em conclusão, a procura de um melhor conhecimento acerca dos mecanismos de modulação hormonal mediados pela ingestão alimentar pode permitir aos nutricionistas atingir os objetivos terapêuticos com uma atuação mais ajustada ao seu utente.

Palavras-Chave: Ingestão Alimentar; Modulação Hormonal; Restrição Energética; Macronutrientes; Nutracêuticos;

Abstract

The relevance of food intake-dependent hormonal modulation has been described in recent research. Studies that involve energy restriction in humans had demonstrated decreased levels of leptin, insulin, testosterone and thyroid hormones, and increased levels of ghrelin and cortisol. Carbohydrates, lipids and proteins, beyond their basic functions, also demonstrated endocrine effects on different hypothalamic axes, with regard to modulation of insulin, leptin, gastrointestinal and sexual hormones, among others. Some similar results are related to fiber intake, suggesting central effects in appetite regulation, due to the influence on the secretion of certain hormones. Also, there is some evidence that specific foods or bioactive substances presented in their composition may have an individual effect on hormonal modulation, such as cruciferous, isoflavones, phosphatidylserine and inositol. In conclusion, the search for a better knowledge about the mechanisms of hormonal modulation mediated by dietary intake may allow nutritionists to improve therapeutic targets and perform a better plan to their patients.

Key words: Food intake; Hormonal modulation; Energy restriction; Macronutrients; Nutraceuticals;

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Lista de abreviaturas	v
Introdução	1
Ingestão energética e modulação hormonal	2
Ingestão de hidratos de carbono e modulação hormonal.....	5
Ingestão de lípidos e modulação hormonal.....	6
Ingestão proteica e modulação hormonal	8
Ingestão de fibra e modulação hormonal	10
Alimentos funcionais e nutracêuticos na modulação hormonal	11
Análise crítica	15
Referências	16

Lista de abreviaturas

AA – Aminoácidos;
AG – Ácidos gordos;
AGCC – Ácidos gordos de cadeia curta;
AN – Anorexia Nervosa;
BEN – Balanço energético negativo;
CCK - Colecistocinina
FSH – Hormona folículo-estimulante;
GLP-1- Peptídeo semelhante à glicagina 1;
HC – Hidratos de carbono;
HHA - Hipotálamo-hipófise-adrenal
HHG - Hipotálamo-hipófise-gonadal;
HHS – Hipotálamo-hipófise-somatotrófico;
HHT – Hipotálamo-hipófise-tiróide;
I3C – Indole-3-carbinol
IE – Ingestão energética;
IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina 1;
LH - Hormona luteinizante;
n-3 - Ómega 3
n-6 – Ómega 6
PS – Fosfatidilserina
PYY – Peptídeo YY;
RE – Restrição energética;
RI – Resistência à insulina;
SOPQ – Síndrome de ovário poliquístico;

TSH – Hormona estimulante da tiróide;

VET – Valor energético total;

Introdução

Os diferentes componentes dos alimentos “viajam” pela corrente sanguínea e os seus substratos podem atuar como moléculas sinalizadoras. De acordo com esta perspectiva, alguns estudos têm sido realizados de forma a demonstrar a relevância da modulação dependente da alimentação na atividade de diferentes recetores celulares^(1, 2).

A ingestão energética (IE) tem também influência a nível metabólico e hormonal, com evidências reportando que a restrição energética (RE) em humanos, ou presença de baixa percentagem de tecido adiposo, conduzam a uma diminuição na leptina^(3, 4), insulina^(5, 6), testosterona^(7, 8) e hormonas tiroideias⁽⁹⁾, bem como aumento da grelina e cortisol⁽⁸⁾.

Além das suas funções básicas os hidratos de carbono (HC), lípidos e proteínas, apresentam efeitos reguladores em diferentes eixos hipotalâmicos, no que diz respeito à modulação da insulina⁽¹⁰⁻¹²⁾, leptina⁽¹³⁻¹⁵⁾, hormonas gastrointestinais⁽¹⁶⁾, hormonas sexuais⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ entre outras. O consumo de fibra também sugere efeitos na regulação do apetite a nível do sistema nervoso central, devido à sua influência na secreção de certas hormonas⁽²⁰⁾.

Paralelamente, há evidências de que alimentos específicos ou substâncias bioativas presentes nos mesmos possam ter um efeito individual na modulação hormonal⁽²¹⁻²³⁾. O reconhecimento das vias através das quais os alimentos exercem efeitos que se repercutem na resposta hormonal torna-se importante para algumas abordagens nutricionais.

Esta revisão tem como objetivo analisar até que ponto a ingestão alimentar influencia a atividade endócrina e desta forma possa promover alterações na modulação hormonal.

Ingestão energética e modulação hormonal

Numa única refeição é possível verificar os efeitos que a densidade energética da mesma tem a nível hormonal. Ishii S e colaboradores verificaram que, em homens saudáveis, a concentração plasmática de insulina, peptídeo inibidor gástrico (GIP), amilina e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) aumentaram proporcionalmente à densidade energética da refeição teste⁽²⁴⁾.

Uma RE de apenas 1 a 2 dias é suficiente para provocar uma diminuição da insulina circulante^(5, 6) acompanhada de uma diminuição da resistência à insulina (RI)^(5, 6, 25, 26). Contudo, restabelecendo-se uma dieta isoenergética, este efeito é rapidamente perdido^(6, 26), sugerindo a RE ou a sobrealimentação apresentam efeitos a curto prazo no controlo insulínico. Estas alterações parecem ser dependentes da RE aplicada e do IMC do indivíduo⁽²⁶⁾.

A RE também aparenta ter um efeito de modulação aguda sobre a leptina. Após uma semana de restrição, verificou-se uma diminuição da resistência a esta hormona em indivíduos com pré-obesidade⁽²⁷⁾, bem como uma diminuição dos seus níveis em indivíduos obesos⁽³⁾, que se acredita advir tanto da diminuição de massa gorda como da RE aplicada. Estes resultados indicam que a leptina, além de uma hormona adipostática, está também relacionada com o metabolismo de resposta ao stress⁽³⁾. Sugere-se que a adaptação metabólica decorrente da RE possa ocorrer em pelo menos 24 horas, sendo um dos fatores determinantes a diminuição de leptina⁽⁴⁾.

Um balanço energético negativo (BEN), quer em humanos quer em animais, também promove efeitos inibitórios na atividade de eixos hipotalâmicos como o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide (HHT), -gonadal HHG) e -somatotrófico (HHS), e concomitantemente, ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)⁽²⁸⁾.

Numa situação de BEN, a secreção das hormonas tiroideias é diminuída. Em indivíduos magros, em jejum, verificou-se uma inibição do eixo HHT por vários mecanismos entre eles, uma diminuição da secreção da hormona estimulante da tiróide (TSH) pela hipófise anterior, com consequente diminuição da libertação de hormonas tiroideias e alterações na conversão de tiroxina (T4) a nível hepático⁽⁹⁾. O resultado dessas alterações manifesta-se por uma diminuição da concentração de triiodotironina (T3) e aumento de T3 reversa, com pouca ou nenhuma alteração na concentração de TSH e T4. Consistente com estes resultados, verifica-se que pessoas com anorexia nervosa (AN) apresentam tipicamente baixa concentração plasmática de T4 e/ou T3, e elevada concentração de T3 reversa, acompanhadas de uma ligeira diminuição de TSH⁽²⁹⁾. Por outro lado, na situação de bulimia, durante episódios de marcada compulsão alimentar, os níveis de TSH apresentam-se elevados contrariamente ao que acontece em fases em que há uma abstinência dos episódios de compulsão⁽²⁹⁾. Tendo em consideração estes resultados, que associam IE com o eixo HHT e com a leptina, sugere-se que num plano de RE, momentos de realimentação periódica possam contrariar, em parte, a adaptação metabólica presente durante a restrição^(13, 30). Contudo, serão necessários estudos a longo prazo, com o objetivo de avaliar a realimentação periódica e o seu impacto no metabolismo após um período de restrição.

Relativamente ao eixo HHA, a literatura mostra que a RE em indivíduos normoponderais gera uma sobre estimulação deste eixo⁽²⁸⁾. A AN está associada a uma hiperatividade da hormona libertadora de corticotrofina (CRH) no eixo HHA, que leva a um aumento do cortisol plasmático, bem como um aumento da excreção urinária desta hormona⁽²⁹⁾. Esta associação entre RE e aumento dos

níveis de cortisol também se verifica em indivíduos saudáveis que praticam atividade física com alta intensidade e frequência ⁽³¹⁾ e em obesos ⁽³²⁾.

Um BEN está também associado à redução ou inibição de funções reprodutoras⁽³³⁾. Um estudo realizado em jovens adultos, sujeitos a treino intenso durante 8 semanas e RE, mostrou uma redução significativa da concentração sérica de hormona luteinizante (LH) e testosterona com um concomitante aumento dos níveis de globulinas de ligação às hormonas sexuais (SHBG)⁽³¹⁾. A realimentação dos indivíduos promoveu uma recuperação dos níveis de testosterona e IGF-1⁽³¹⁾. Efeitos semelhantes na inibição do eixo HHG, indicados por uma redução da concentração de progesterona e LH, foram observados em mulheres magras submetidas a um plano de restrição e exercício físico⁽⁷⁾, ou em mulheres saudáveis com uma RE durante 5 dias⁽³⁴⁾. O efeito desta restrição nas hormonas sexuais parece estar muito dependente do tipo de restrição aplicada, ou seja, uma grande restrição a curto prazo promove maiores efeitos que uma restrição mais gradual⁽³⁵⁾. Este fator é algo a ter em consideração principalmente na abordagem nutricional a crianças e adolescentes.

No que respeita ao eixo HHS, verificou-se uma diminuição dos níveis séricos de IGF-1^(31, 36, 37) quando aplicada a RE. Após um período de jejum, o consumo adequado de energia e proteína é necessário para a rápida restauração dos níveis de IGF-1⁽¹¹⁾. Num plano de 7 dias de RE, as concentrações de IGF-1 reduziram cerca de 38% em indivíduos normoponderais⁽⁶⁾. Dado o facto de esta hormona estar relacionada com inúmeros processos anabólicos, este aspeto deve ser tido em consideração, principalmente em crianças e adolescentes.

Ingestão de hidratos de carbono e modulação hormonal

No que diz respeito à leptina, mais do que o excesso ou défice de energia, verifica-se que a qualidade dos macronutrientes ingeridos também é um fator fundamental para a sua modulação^(6, 8). Em episódios de realimentação periódica, além do aumento da densidade energética como já referido, parece ser determinante na secreção de leptina que este aumento se deva à custa da ingestão de HC e não de outros macronutrientes^(8, 13).

Koutsari C. e colaboradores verificaram uma forte relação positiva entre a resposta insulínica pós-prandial e a concentração de leptina nas 6h seguintes à refeição. Por outro lado, verificou-se uma relação negativa entre a sensibilidade à insulina e a concentração de leptina pós-prandial nas 6h⁽¹⁴⁾. Em 24h de restrição de HC, observou-se uma diminuição de 20% da leptina sérica em obesos comparando com uma diminuição de 62% em indivíduos magros⁽³⁸⁾.

Como reconhecido, a secreção de grelina é inibida após a ingestão alimentar^(16, 39). Parece ser a insulina o fator determinante na redução da grelina após as refeições⁽¹²⁾. A infusão intravenosa de glicose reduz os níveis de grelina^(10, 12, 39), o que não se verifica com uma infusão intravenosa de lípidos⁽¹⁰⁾. Também o tipo de hidratos é algo a ter em consideração. A ingestão de lactose apresenta melhores resultados na supressão de grelina⁽⁴⁰⁾, seguindo-se a glicose e por último a frutose⁽¹⁵⁾. Esta associação de HC com a grelina, bem como a sua influência no aumento da secreção de insulina, demonstra o papel destes nutrientes na supressão de respostas orexigénicas.

A ingestão de HC também afeta os eixos HHG e HHA. Num estudo com atletas masculinos, verificou-se que uma dieta isoenergética com menos de 5% de valor energético total (VET) proveniente de HC levou a uma diminuição drástica de

testosterona após 3 dias, atribuída a uma redução das reservas de glicogénio⁽⁴¹⁾. Resultados semelhantes foram comprovados com uma ingestão de 30% de HC, em que se verificou uma redução significativa dos níveis de testosterona acompanhada de um aumento dos níveis de cortisol ⁽⁴²⁾. Além da influência na testosterona, a diminuição da concentração plasmática de glicose está também relacionada com a síntese e libertação de cortisol ^(42, 43). As respostas hormonais e inflamatórias em atletas suplementados com uma bebida contendo 6% HC, em comparação com uma bebida placebo, estão relacionadas com uma diminuição dos níveis de stress fisiológico, refletido numa atenuação do aumento dos níveis de cortisol durante o exercício⁽⁴⁴⁾.

Ingestão de lípidos e modulação hormonal

Em estudos realizados em ratos, constatou-se que os ácidos gordos (AG) ómega 3 (n-3) têm capacidade de se ligar a um recetor de estrogénios (GRP120), expresso em certos tecidos, como o adiposo e muscular⁽⁴⁵⁾. A suplementação em n-3 parece promover o seu efeito na sensibilidade à insulina através deste recetor. A redução da sinalização do GRP120 está associada a efeitos benéficos nos processos inflamatórios, controlo de peso, e controlo glicémico, tanto em ratos como em humanos⁽⁴⁶⁾. Em grávidas, um aumento da ingestão de AG polinsaturados, mostrou melhorar a ação da insulina em órgãos periféricos e reduzir a secreção desta hormona pelas células beta pancreáticas⁽⁴⁷⁾.

No que diz respeito à colecistocinina (CCK), um maior valor percentual lipídico por refeição promove uma maior secreção desta hormona, seguindo-se o aporte proteico e por último de HC⁽¹⁶⁾. AG com mais de 12 carbonos têm maior efeito na secreção de CCK que AG com menor número de carbonos, semelhante ao

que acontece com a sua ação na secreção de grelina⁽¹⁶⁾. Paralelamente, quanto menos saturada for a cadeia, maior a estimulação da secreção de CCK⁽¹⁶⁾. Durante anos, considerou-se que esta hormona estaria relacionada com a saciação e com a regulação do apetite a curto prazo^(48, 49). Contudo, estudos recentes em humanos não encontraram esta mesma correlação, sugerindo que a CCK não apresenta um desempenho independente na saciação/saciedade e sim que interage em conjunto com outros peptídeos e com o estômago ⁽⁵⁰⁾.

A quantidade e qualidade dos lípidos ingeridos também influenciam a secreção de hormonas sexuais. Estudos realizados em homens verificaram que dietas com baixo teor lipídico (inferior a 20% do VET) têm um impacto negativo na produção de testosterona^(51, 52). Este efeito também foi verificado em mulheres saudáveis e com síndrome de ovário poliquístico (SOPQ), em que dietas hipolipídicas se refletem numa diminuição dos níveis de testosterona⁽⁵³⁾. No que diz respeito à qualidade da gordura, num estudo recente com 209 estudantes universitários, verificou-se que o consumo de gordura monoinsaturada esteve inversamente associado aos níveis séricos de testosterona livre e total⁽¹⁹⁾. Noutro estudo, em homens dos 44 aos 88 anos de idade, não se encontrou esta associação⁽⁵⁴⁾. Também se verificou uma relação positiva entre o consumo de gordura polinsaturada, em particular ómega 6 (n-6), e a concentração de LH⁽⁵⁴⁾. A coocorrência da diminuição de LH e diminuição do volume de sémen em homens com uma elevada ingestão de n-6 pode sugerir que esta gordura influencia negativamente a função testicular, com ação direta nos testículos, porém não mostrou relação com a testosterona e a hormona folículo-estimulante (FSH)⁽¹⁹⁾. Por outro lado, os AG n-3 não se relacionaram com as hormonas sexuais, mas sim com o volume de sémen testicular^(19, 52).

Relativamente à gordura *trans*, o seu consumo está associado a uma diminuição da testosterona livre e total ^(19, 55). Além disso, o consumo desta gordura está relacionado com um aumento da RI e aumento da produção de mediadores inflamatórios⁽⁵⁶⁾.

Em suma, o consumo de gordura inferior a 20% do VET pode comprometer a homeostasia endócrina do indivíduo. Apesar dos efeitos que os AG n-6 aparentam ter na secreção de hormonas sexuais, verificou-se que, mais do que o aumento do consumo de n-6, é o rácio n-6/n-3 que mais influencia esta resposta hormonal^(19, 23). Relativamente aos AG monoinsaturados e n-3, na literatura também é possível encontrar relatos que os associam a uma diminuição dos níveis séricos de testosterona^(2, 19, 53). Contudo, este efeito é inconclusivo dado o facto de muitos outros não encontrarem a mesma associação, ao contrário do que ocorre com as gorduras *trans*.

Ingestão proteica e modulação hormonal

O efeito de dietas com alto teor proteico, comparando com dietas de baixo teor proteico, tem vindo a ser investigado no que diz respeito à sua influência nos níveis de peptídeo semelhante à glicagina (GLP-1), grelina e CCK⁽⁵⁷⁾. Contudo, os resultados são inconclusivos ⁽¹⁶⁾. Lejeune e colaboradores⁽⁵⁸⁾ verificaram existência de uma relação dose-resposta entre a ingestão proteica e o aumento dos níveis de GLP-1 (30% VET versus 10%VET). Resultados semelhantes foram verificados num estudo mais recente, onde foram testadas 3 refeições isoenergéticas com diferentes aportes proteicos (14%VET, 25%VET e 50%VET) em que se verificou uma relação dose-resposta entre o aporte proteico e a produção de GLP-1 e PYY. Neste mesmo estudo também se observou que,

comparando a dieta normoproteica (14%VET) com as hiperproteicas, os níveis de CCK e grelina eram superiores⁽⁵⁷⁾.

Mace OJ e colaboradores identificaram, em células do intestino de ratos, que aminoácidos (AA) como a fenilalanina, triptofano, arginina e glutamina estimulam a produção de GLP-1⁽⁵⁹⁾. Contudo, numa revisão recente concluiu-se que a regulação da concentração de GLP-1 depende do total de IE e não de um macronutriente específico. Para cada macronutriente, um maior contributo energético, promove um efeito dose resposta no aumento de GLP-1⁽¹⁶⁾.

No que diz respeito à grelina, os AA parecem inibir a sua secreção através de recetores sensíveis ao cálcio⁽⁶⁰⁾. Comparando com os HC, não se consegue confirmar qual o macronutriente que mais influencia a supressão da secreção de grelina. A ingestão de uma refeição com 500 kcal hiperglicídica (60%VET) ou hiperproteica (30%VET) reduziu os níveis de grelina nas 3h seguintes de forma semelhante. Contudo, subsequentemente, a refeição hiperproteica mostrou maiores reduções⁽⁶¹⁾. Noutro estudo, em mulheres saudáveis, não foram detetadas diferenças significativas entre refeições com 10% VET proteico/60% VET HC e 30% VET proteico/40% VET HC⁽⁵⁸⁾. Apesar disto, a ingestão proteica parece estar mais relacionada com a saciedade através da promoção de estímulos anorexigénios (aumento dos níveis de insulina, GLP-1, PYY e CCK) do que com a inibição de estímulos orexigénicos (grelina)⁽¹⁶⁾.

Os recetores estrogénicos alfa ($ER\alpha$), podem também ser ativados por nutrientes, como é o caso dos AA. A síntese hepática de IGF-1 é regulada mediante ativação destes recetores pelos AA no fígado⁽⁶²⁾. Em mulheres obesas com SOPQ verificou-se que dietas ricas em proteína (30% versus 15% VET) melhoravam o ciclo menstrual através da redução dos níveis de androgénios,

aumento dos níveis de IGF-1 e melhoria da RI ^(18, 63). A sinalização do IGF-1 parece estar relacionada com o metabolismo, hipertrofia e apoptose celular tendo sido identificada uma relação inversa entre os níveis plasmáticos de IGF-1 e a prevalência de síndrome metabólica e complicações cardiovasculares⁽⁶⁴⁾. Desta forma, é discutível até que ponto a utilização de dietas hiperproteicas não poderá trazer benefícios no tratamento destas patologias.

Ingestão de fibra e modulação hormonal

O consumo de fibra induz um efeito a nível hormonal e metabólico através da sua ação na microflora intestinal. A fermentação da fibra pela microbiota leva à produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) que, além da função trófica que exercem nos enterócitos, estão também relacionados com a ligação a certos recetores de AG livres específicos (FFAR2 e FFAR3)⁽⁶⁵⁾. Estes recetores são expressos nas células enteroendócrinas, o que induz a secreção de GLP-1⁽⁶⁵⁾. O acetato e o propionato também estão relacionados com a ativação dos recetores FFAR2 em adipócitos o que parece aumentar a expressão de insulina ^(65, 66). O papel do propionato na regulação do apetite também foi estudado, observando-se que este AGCC estimulou significativamente a secreção de PYY e GLP-1 em células do cólon humano ⁽⁶⁷⁾.

Nilsson e colaboradores⁽²⁰⁾ demonstraram que o consumo de refeições noturnas com inclusão de fibra solúvel, aumentou significativamente a concentração de PYY e diminuiu a de grelina ao pequeno-almoço. Em paralelo, *Pederson* e colaboradores verificaram que para ocorrer uma supressão do apetite, através da libertação de PYY, são necessárias mais de 35g/dia de inulina. Contudo, esta

supressão de apetite não se refletiu numa diminuição do consumo energético ou alteração dos valores de GLP-1 e insulina ⁽⁶⁸⁾.

Evidências de estudos a longo prazo sugerem que a suplementação, durante 2 a 12 semanas, com oligofrutose (16-30g por dia) aumenta significativamente a sensação de saciedade e reduz a sensação de fome, através de um aumento da secreção de PYY e uma diminuição da secreção de grelina ^(69, 70). Um estudo com a duração de 1 ano, mostrou que a suplementação com fibra de trigo resultou num aumento de produção de AGCC e da secreção de GLP-1. Os autores verificaram que estas alterações levaram 9 a 12 meses a se desenvolver, sugerindo que demorará aproximadamente 1 ano até que a microflora intestinal se adapte à adição extra de compostos fermentescíveis na dieta⁽⁷¹⁾. Contudo, outras evidências mostram que esta alteração pode ser mais aguda⁽⁷²⁾.

Alimentos funcionais e nutracêuticos na modulação hormonal

Um alimento funcional é idêntico a um alimento convencional consumido numa dieta normal, que para além das suas funções nutricionais básicas, apresenta um efeito fisiológico benéfico para a saúde e/ou redução dos riscos de doenças crónicas⁽⁷³⁾. Um nutracêutico, por outro lado, é um anglicismo (*nutraceutic*), que resulta da fusão de duas palavras: *nutrient* e *pharmaceutics*.⁽²¹⁾ Estes produtos normalmente incorporam extratos produzidos a partir de alimentos, plantas ou substâncias sintetizadas.

Os vegetais da família das *Brassicaceae* (*Cruciferae*) como os brócolos, repolho e couve de bruxelas, são considerados alimentos funcionais, uma vez que estão associados com a redução do risco de alguns tipos de cancros⁽⁷⁴⁾ (por exemplo da mama e da próstata) bem como pelo facto de parecerem ter algum efeito na

modulação hormonal dos indivíduos^(75, 76). O índole-3-carbinol (I3C) é o componente bioativo responsável pela associação entre os vegetais *crucíferos* e os efeitos mencionados⁽⁷⁴⁾. Desde há muito que se sugere que o I3C induz a ativação do citocromo P450, promovendo a hidroxilação do estradiol, formando 2-hidroxiestradiol, e consequentemente a sua eliminação pela urina^(75, 77). Estes efeitos geraram a hipótese de que a suplementação com estes compostos pudesse diminuir os níveis de estrogénios e desta forma funcionar como vias terapêuticas para cancros dependentes da ativação de recetores de estrogénios⁽⁷⁵⁾. Contudo, não existem estudos recentes que comprovem estes resultados em indivíduos saudáveis. Mais recentemente, a ingestão de I3C foi associada à inibição da aromatase celular^(78, 79), impedindo o ciclo de conversão de androgénios em estradiol. Contudo, estes resultados foram verificados em linhas celulares de cancro da mama, sem evidência *in vivo*. A utilização de crucíferas parece estar positivamente correlacionada com a prevenção e/ou tratamento de certos tipos de cancro estrogénio-dependentes. A esmagadora maioria dos estudos com estes compostos foi realizado em ratos^(74, 76), linhas celulares^(74, 78, 79) ou doentes com neoplasia na próstata ou na mama^(22, 74).

Os fitoestrogénios, nomeadamente as isoflavonas, presentes em leguminosas, sendo a mais importante a soja, também têm sido amplamente estudados como terapêutica em défices hormonais em mulheres pós-menopausa⁽⁸⁰⁾ ou no tratamento de cancros com influência hormonal^(22, 81). Em doentes com cancro da próstata, as isoflavonas demonstraram diminuir a sinalização dos recetores de androgénios⁽²²⁾ e os níveis de testosterona livre⁽⁸²⁾. Estudos em ratos demonstraram que o consumo de soja ou a suplementação com isoflavonas pode ter efeito na concentração sérica de estrogénios ou testosterona⁽⁸³⁾ e, num

estudo epidemiológico com homens saudáveis, observou-se que o consumo de produtos à base de soja levou a uma diminuição na quantidade de espermatozoides dos mesmos⁽⁸⁴⁾. Contudo, estes resultados não são lineares. Numa meta-análise não se encontrou nenhum efeito entre o consumo de soja ou suplementação de isoflavonas com os níveis de testosterona total ou livre, nem com os de dihidrotestosterona⁽⁸⁵⁾. Numa revisão de 2010, também concluiu que o consumo de soja não se relaciona com o aumento dos níveis de estrogénios nem com a manifestação de características femininas em homens⁽⁸⁶⁾. Esta discrepância de resultados pode estar relacionada com as diferenças genéticas relativamente à produção de equol, uma vez que foram reportadas diferenças no fenótipo de produção deste composto entre etnias com um elevado consumo de soja *versus* populações ocidentais⁽⁸⁰⁾. Mais do que encarar estes produtos como moduladores endócrinos das hormonas sexuais, também é interessante analisar a sua ação como moduladores da insulina. Alguns estudos têm associado o consumo de isoflavonas com a melhoria da RI e controlo glicémico⁽²³⁾. Este efeito relaciona-se com uma melhor função das células beta pancreáticas⁽⁸⁷⁾, podendo ter vantagens em mulheres com SOPQ ou em diabéticos tipo 2.

Evidências recentes têm demonstrado que a ingestão de certos nutracêuticos pode reverter alguma sintomatologia relacionada com a desregularização do eixo HHA ou normalização dos sintomas provocados pela indução de stress. A suplementação com fosfatidilserina (PS) e complexos de fosfatidilserina/ácido fosfatídico demonstram normalizar o stress induzido pelo eixo HHA. Hellhammer J e colaboradores observaram que a suplementação de 400mg/dia de PS, durante 21 dias, resultou numa diminuição significativa da resposta induzida pela hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e a cortisol, e, em adição, uma redução

dos níveis de ansiedade⁽⁸⁸⁾. Efeitos semelhantes foram verificados com a suplementação na mesma dose durante 42 dias⁽⁸⁹⁾. Relativamente ao stress induzido pelo exercício físico, a PS tem demonstrado efeitos promissores⁽⁹⁰⁾. Starks MA e colaboradores observaram que a suplementação de 600mg/dia de PS produziu efeitos hormonais benéficos no que toca à diminuição do pico de cortisol induzido pelo exercício físico e consequentemente uma melhor razão testosterona/cortisol⁽⁹¹⁾. Em contrapartida, tem sido sugerido que os fosfolípidos presentes no leite se relacionam com um aumento do cortisol plasmático em indivíduos com exposição crónica ao stress^(92, 93).

Outro nutracêutico onde também se verifica alguma evidência é o Inositol, que se pode apresentar sob a forma de dois isómeros, o mio-inositol e o d-qui-ro-inositol. O mio-inositol é constituinte de diferentes alimentos como os cereais integrais, frutas e sementes, e apresenta efeitos positivos no perfil hormonal como diminuição da RI e dos níveis de androgénios em pacientes com SOPQ^(94, 95). Numa revisão sistemática, verificou-se que a administração de 0,2 a 4g/dia de mio-inositol diminuiu os níveis séricos de várias hormonas como a LH, testosterona, e insulina em doentes com SOPQ⁽⁹⁶⁾. Nessa revisão verificou-se um efeito dose-resposta entre o consumo de mio-inositol e os efeitos atribuídos. Relativamente ao d-qui-ro-inositol, observou-se uma diminuição da sua concentração na urina e tecidos não insulínicos em doentes diabéticos⁽⁹⁷⁾. A suplementação de 500mg/dia deste isómero, durante 12 semanas, apresentou efeitos semelhantes aos do mio-inositol em doentes obesas com hiperinsulinémia e SOPQ⁽⁹⁸⁾.

Análise crítica

De acordo com o descrito, verifica-se que a ingestão alimentar é capaz de modular alguns mecanismos de resposta hormonal.

Fazer uma RE severa num curto espaço de tempo parece estar relacionada com uma alteração do perfil hormonal mais marcada. Sendo assim, uma restrição mais ligeira poderá conduzir a menores efeitos nas hormonas reguladores do apetite e hormonas sexuais. Quanto aos macronutrientes ingeridos, o ponto chave passa pela ingestão de quantidades adequadas uma vez que quer o excesso ou défice, como mencionado, podem ter influências adversas na regulação do apetite ou das hormonas sexuais.

O papel das crucíferas na modulação hormonal ainda não está devidamente claro, uma vez que a maioria dos estudos têm sido realizados *in vitro* ou em indivíduos com neoplasia da próstata ou da mama. Relativamente à PS e inositol, os resultados parecem ser promissores no âmbito do seu efeito na modulação do cortisol e insulina, respetivamente. Por ultimo, relativamente às isoflavonas, os resultados tornam-se inconclusivos relativamente ao seu efeito na modulação dos estrogénios. A produção de equol é dependente de fatores intrínsecos ao individuo e as evidências desfavoráveis encontradas no sexo masculino não são fortes o suficiente para se poder generalizar sobre o efeito das isoflavonas na produção de estrogénios no homem.

Em conclusão, o melhor conhecimento dos mecanismos de modulação hormonal através da ingestão alimentar pode permitir aos nutricionistas uma atuação mais ajustada ao seu utente. No entanto, principalmente no que diz respeito aos nutracêuticos, são necessários mais estudos em pessoas saudáveis para que se possam tirar conclusões mais realistas.

Referências

1. Ryan KK, Seeley RJ. Food as a Hormone. *Science* (New York, NY). 2013; 339(6122):918-19.
2. Fontana R, Della Torre S. The Deep Correlation between Energy Metabolism and Reproduction: A View on the Effects of Nutrition for Women Fertility. *Nutrients*. 2016; 8(2):87.
3. Miyawaki T, Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, Nishimura H, Azuma N, et al. Clinical implications of leptin and its potential humoral regulators in long-term low-calorie diet therapy for obese humans. *European journal of clinical nutrition*. 2002; 56(7):593-600.
4. Lecoultre V, Ravussin E, Redman LM. The fall in leptin concentration is a major determinant of the metabolic adaptation induced by caloric restriction independently of the changes in leptin circadian rhythms. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011; 96(9):E1512-6.
5. Weinstock RS, Dai H, Wadden TA. Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of 3 interventions on insulin resistance. *Archives of internal medicine*. 1998; 158(22):2477-83.
6. Harvie M, Howell A. Energy balance adiposity and breast cancer - energy restriction strategies for breast cancer prevention. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2006; 7(1):33-47.
7. Panter-Brick C, Lotstein DS, Ellison PT. Seasonality of reproductive function and weight loss in rural Nepali women. *Human reproduction* (Oxford, England). 1993; 8(5):684-90.
8. Trexler ET, Smith-Ryan AE, Norton LE. Metabolic adaptation to weight loss: implications for the athlete. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2014; 11(1):7.
9. Boelen A, Wiersinga WM, Fliers E. Fasting-induced changes in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2008; 18(2):123-9.
10. Möhlig M, Spranger J, Otto B, Ristow M, Tschöp M, Pfeiffer AFH. Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion, decreases circulating ghrelin levels in humans [journal article]. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2002; 25(11):RC36-RC38.
11. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocrine reviews*. 1994; 15(1):80-101.
12. Murdolo G, Lucidi P, Di Loreto C, Parlanti N, De Cicco A, Fatone C, et al. Insulin is required for prandial ghrelin suppression in humans. *Diabetes*. 2003; 52(12):2923-7.
13. Dirlwanger M, di Vetta V, Guenat E, Battilana P, Seematter G, Schneiter P, et al. Effects of short-term carbohydrate or fat overfeeding on energy expenditure and plasma leptin concentrations in healthy female subjects. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000; 24(11):1413-8.
14. Koutsari C, Karpe F, Humphreys SM, Frayn KN, Hardman AE. Plasma leptin is influenced by diet composition and exercise. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2003; 27(8):901-6.
15. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004; 89(6):2963-72.
16. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiological reviews*. 2017; 97(1):411-63.
17. O'Dea JP, Wieland RG, Hallberg MC, Llerena LA, Zorn EM, Genuth SM. Effect of dietary weight loss on sex steroid binding sex steroids, and gonadotropins in obese postmenopausal women. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1979; 93(6):1004-8.
18. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003; 88(2):812-9.
19. L MI-A, Chavarro JE, Mendiola J, Roca M, Tanrikut C, Vioque J, et al. Fatty acid intake in relation to reproductive hormones and testicular volume among young healthy men. *Asian journal of andrology*. 2017; 19(2):184-90.
20. Nilsson A, Johansson E, Ekstrom L, Bjorck I. Effects of a brown beans evening meal on metabolic risk markers and appetite regulating hormones at a subsequent standardized breakfast: a randomized cross-over study. *PloS one*. 2013; 8(4):e59985.

21. João F. Pinto; Cristina M. M. Almeida; Elisa M. Carrilho; Maria Eduarda Figueira; Ana Paula Martins; Maria Fernanda de Mesquita; Maria Augusta Soares; Graça Soveral; Olga D. Silva;. *Nutraceuticos e Alimentos Funcionais*. LIDEL 2010.
22. Li Y, Ahmad A, Kong D, Bao B, Sarkar FH. Recent progress on nutraceutical research in prostate cancer. *Cancer metastasis reviews*. 2014; 33(2-3):629-40.
23. Mansour A, Hosseini S, Larijani B, Mohajeri-Tehrani MR. Nutrients as novel therapeutic approaches for metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *EXCLI journal*. 2016; 15:551-64.
24. Ishii S, Osaki N, Shimotoyodome A. The Effects of a Hypocaloric Diet on Diet-Induced Thermogenesis and Blood Hormone Response in Healthy Male Adults: A Pilot Study. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2016; 62(1):40-6.
25. Anson RM, Guo Z, de Cabo R, Iyun T, Rios M, Hagepanos A, et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; 100(10):6216-20.
26. Liu YM, Lacorte JM, Viguerie N, Poitou C, Pelloux V, Guy-Grand B, et al. Adiponectin gene expression in subcutaneous adipose tissue of obese women in response to short-term very low calorie diet and refeeding. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003; 88(12):5881-6.
27. Keim NL, Stern JS, Havel PJ. Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women. *The American journal of clinical nutrition*. 1998; 68(4):794-801.
28. Sainsbury A, Zhang L. Role of the hypothalamus in the neuroendocrine regulation of body weight and composition during energy deficit. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012; 13(3):234-57.
29. Warren MP. Endocrine manifestations of eating disorders. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011; 96(2):333-43.
30. Chin-Chance C, Polonsky KS, Schoeller DA. Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000; 85(8):2685-91.
31. Friedl KE, Moore RJ, Hoyt RW, Marchitelli LJ, Martinez-Lopez LE, Askew EW. Endocrine markers of semistarvation in healthy lean men in a multistressor environment. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2000; 88(5):1820-30.
32. Johnstone AM, Faber P, Andrew R, Gibney ER, Elia M, Lobley G, et al. Influence of short-term dietary weight loss on cortisol secretion and metabolism in obese men. *European journal of endocrinology*. 2004; 150(2):185-94.
33. Wade GN, Schneider JE, Li HY. Control of fertility by metabolic cues. *The American journal of physiology*. 1996; 270(1 Pt 1):E1-19.
34. Loucks AB, Thuma JR. Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003; 88(1):297-311.
35. Karila TA, Sarkkinen P, Marttinen M, Seppala T, Mero A, Tallroth K. Rapid weight loss decreases serum testosterone. *International journal of sports medicine*. 2008; 29(11):872-7.
36. Soliman AT, ElZalabany MM, Salama M, Ansari BM. Serum leptin concentrations during severe protein-energy malnutrition: correlation with growth parameters and endocrine function. *Metabolism: clinical and experimental*. 2000; 49(7):819-25.
37. Hukshorn CJ, Menheere PP, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH. The effect of pegylated human recombinant leptin (PEG-OB) on neuroendocrine adaptations to semi-starvation in overweight men. *European journal of endocrinology*. 2003; 148(6):649-55.
38. Haluzik M, Matoulek M, Svacina S, Hilgertova J, Haas T. The influence of short-term fasting on serum leptin levels, and selected hormonal and metabolic parameters in morbidly obese and lean females. *Endocrine research*. 2001; 27(1-2):251-60.
39. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002; 87(1):240-4.

40. Bowen J, Noakes M, Trener C, Clifton PM. Energy intake, ghrelin, and cholecystokinin after different carbohydrate and protein preloads in overweight men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006; 91(4):1477-83.
41. Langfort JL, Zarzeczny R, Nazar K, Kaciuba-Uscilko H. The effect of low-carbohydrate diet on the pattern of hormonal changes during incremental, graded exercise in young men. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2001; 11(2):248-57.
42. Lane AR, Duke JW, Hackney AC. Influence of dietary carbohydrate intake on the free testosterone: cortisol ratio responses to short-term intensive exercise training. *European journal of applied physiology*. 2010; 108(6):1125-31.
43. Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. Exercise, nutrition and immune function. *Journal of sports sciences*. 2004; 22(1):115-25.
44. Henson DA, Nieman DC, Blodgett AD, Butterworth DE, Utter A, Davis JM, et al. Influence of exercise mode and carbohydrate on the immune response to prolonged exercise. *International journal of sport nutrition*. 1999; 9(2):213-28.
45. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 2010; 142(5):687-98.
46. Ichimura A, Hirasawa A, Poulain-Godefroy O, Bonnefond A, Hara T, Yengo L, et al. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature*. 2012; 483(7389):350-4.
47. Chen X, Scholl TO, Leskiw MJ, Donaldson MR, Stein TP. Association of glutathione peroxidase activity with insulin resistance and dietary fat intake during normal pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003; 88(12):5963-8.
48. West DB, Fey D, Woods SC. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *The American journal of physiology*. 1984; 246(5 Pt 2):R776-87.
49. French SJ, Murray B, Rumsey RD, Sepple CP, Read NW. Is cholecystokinin a satiety hormone? Correlations of plasma cholecystokinin with hunger, satiety and gastric emptying in normal volunteers. *Appetite*. 1993; 21(2):95-104.
50. Gibbons C, Finlayson G, Caudwell P, Webb DL, Hellstrom PM, Naslund E, et al. Postprandial profiles of CCK after high fat and high carbohydrate meals and the relationship to satiety in humans. *Peptides*. 2016; 77:3-8.
51. Dorgan JF, Judd JT, Longcope C, Brown C, Schatzkin A, Clevidence BA, et al. Effects of dietary fat and fiber on plasma and urine androgens and estrogens in men: a controlled feeding study. *The American journal of clinical nutrition*. 1996; 64(6):850-5.
52. Giltay EJ, Geleijnse JM, Heijboer AC, de Goede J, Oude Griep LM, Blankenstein MA, et al. No effects of n-3 fatty acid supplementation on serum total testosterone levels in older men: the Alpha Omega Trial. *International journal of andrology*. 2012; 35(5):680-7.
53. Mumford SL, Chavarro JE, Zhang C, Perkins NJ, Sjaarda LA, Pollack AZ, et al. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women. *The American journal of clinical nutrition*. 2016; 103(3):868-77.
54. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Relationships between types of fat consumed and serum estrogen and androgen concentrations in Japanese men. *Nutrition and cancer*. 2000; 38(2):163-7.
55. Hanis T, Zidek V, Sachova J, Klir P, Deyl Z. Effects of dietary trans-fatty acids on reproductive performance of Wistar rats. *The British journal of nutrition*. 1989; 61(3):519-29.
56. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *The American journal of clinical nutrition*. 2004; 79(6):969-73.
57. Belza A, Ritz C, Sorensen MQ, Holst JJ, Rehfeld JF, Astrup A. Contribution of gastroenteropancreatic appetite hormones to protein-induced satiety. *The American journal of clinical nutrition*. 2013; 97(5):980-9.
58. Lejeune MP, Westerterp KR, Adam TC, Luscombe-Marsh ND, Westerterp-Plantenga MS. Ghrelin and glucagon-like peptide 1 concentrations, 24-h satiety, and energy and substrate metabolism during a high-protein diet and measured in a respiration chamber. *The American journal of clinical nutrition*. 2006; 83(1):89-94.

59. Mace OJ, Schindler M, Patel S. The regulation of K- and L-cell activity by GLUT2 and the calcium-sensing receptor CasR in rat small intestine. *The Journal of physiology*. 2012; 590(12):2917-36.
60. Engelstoft MS, Park WM, Sakata I, Kristensen LV, Husted AS, Osborne-Lawrence S, et al. Seven transmembrane G protein-coupled receptor repertoire of gastric ghrelin cells. *Molecular metabolism*. 2013; 2(4):376-92.
61. Foster-Schubert KE, Overduin J, Prudom CE, Liu J, Callahan HS, Gaylinn BD, et al. Acyl and Total Ghrelin Are Suppressed Strongly by Ingested Proteins, Weakly by Lipids, and Biphasically by Carbohydrates. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008; 93(5):1971-79.
62. Della Torre S, Rando G, Meda C, Stell A, Chambon P, Krust A, et al. Amino acid-dependent activation of liver estrogen receptor alpha integrates metabolic and reproductive functions via IGF-1. *Cell metabolism*. 2011; 13(2):205-14.
63. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004; 81(3):630-7.
64. Ren J, Anversa P. The insulin-like growth factor I system: physiological and pathophysiological implication in cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome. *Biochemical pharmacology*. 2015; 93(4):409-17.
65. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012; 61(2):364-71.
66. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012; 489(7415):242-9.
67. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SE, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2015; 64(11):1744-54.
68. Pedersen C, Lefevre S, Peters V, Patterson M, Ghatei MA, Morgan LM, et al. Gut hormone release and appetite regulation in healthy non-obese participants following oligofructose intake. A dose-escalation study. *Appetite*. 2013; 66:44-53.
69. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2009; 89(6):1751-9.
70. Daud NM, Ismail NA, Thomas EL, Fitzpatrick JA, Bell JD, Swann JR, et al. The impact of oligofructose on stimulation of gut hormones, appetite regulation and adiposity. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2014; 22(6):1430-8.
71. Freeland KR, Wilson C, Wolever TM. Adaptation of colonic fermentation and glucagon-like peptide-1 secretion with increased wheat fibre intake for 1 year in hyperinsulinaemic human subjects. *The British journal of nutrition*. 2010; 103(1):82-90.
72. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505(7484):559-63.
73. Martins F, Pinho O, Ferreira. Alimentos funcionais: conceitos, definição, aplicação e legislação. *Revista Alimentação Humana*. 2004.
74. Fujioka N, Fritz V, Upadhyaya P, Kassie F, Hecht SS. Research on cruciferous vegetables, indole-3-carbinol, and cancer prevention: A tribute to Lee W. Wattenberg. *Molecular nutrition & food research*. 2016; 60(6):1228-38.
75. Michnovicz JJ, Adlercreutz H, Bradlow HL. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997; 89(10):718-23.
76. Aksu EH, Akman O, Omur AD, Karakus E, Can I, Kandemir FM, et al. 3,3 diindolylmethane leads to apoptosis, decreases sperm quality, affects blood estradiol 17 beta and testosterone, oestrogen (alpha and beta) and androgen receptor levels in the reproductive system in male rats. *Andrologia*. 2016; 48(10):1155-65.
77. Enriquez J, Velazquez-Cruz R, Parra-Torres A, Gutierrez-Sagal R, Larrea F. The anti-estrogenic activity of indole-3-carbinol in neonatal rat osteoblasts is associated with the estrogen receptor antagonist 2-hydroxyestradiol. *J Endocrinol Invest*. 2016; 39(10):1149-58.

78. De Santi M, Carloni E, Galluzzi L, Diotallevi A, Lucarini S, Magnani M, et al. Inhibition of Testosterone Aromatization by the Indole-3-carbinol Derivative CTet in CYP19A1-overexpressing MCF-7 Breast Cancer Cells. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. 2015; 15(7):896-904.
79. Licznarska BE, Szaefer H, Murias M, Bartoszek A, Baer-Dubowska W. Modulation of CYP19 expression by cabbage juices and their active components: indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethene in human breast epithelial cell lines. *European journal of nutrition*. 2013; 52(5):1483-92.
80. Jargin SV. Soy and phytoestrogens: possible side effects. *German medical science : GMS e-journal*. 2014; 12:Doc18.
81. Ganai AA, Farooqi H. Bioactivity of genistein: A review of in vitro and in vivo studies. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2015; 76:30-8.
82. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Riccardi D, Besterman-Dahan K, Seigne J, et al. The specific role of isoflavones in reducing prostate cancer risk. *The Prostate*. 2004; 59(2):141-7.
83. Messina M, Messina V. The role of soy in vegetarian diets. *Nutrients*. 2010; 2(8):855-88.
84. Chavarro JE, Toth TL, Sadio SM, Hauser R. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2008; 23(11):2584-90.
85. Hamilton-Reeves JM, Vazquez G, Duval SJ, Phipps WR, Kurzer MS, Messina MJ. Clinical studies show no effects of soy protein or isoflavones on reproductive hormones in men: results of a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2010; 94(3):997-1007.
86. Messina M. Soybean isoflavone exposure does not have feminizing effects on men: a critical examination of the clinical evidence. *Fertility and sterility*. 2010; 93(7):2095-104.
87. Gilbert ER, Liu D. Anti-diabetic functions of soy isoflavone genistein: mechanisms underlying effects on pancreatic β -cell function. *Food & function*. 2013; 4(2):200-12.
88. Hellhammer J, Fries E, Buss C, Engert V, Tuch A, Rutenberg D, et al. Effects of soy lecithin phosphatidic acid and phosphatidylserine complex (PAS) on the endocrine and psychological responses to mental stress. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*. 2004; 7(2):119-26.
89. Hellhammer J, Vogt D, Franz N, Freitas U, Rutenberg D. A soy-based phosphatidylserine/ phosphatidic acid complex (PAS) normalizes the stress reactivity of hypothalamus-pituitary-adrenal-axis in chronically stressed male subjects: a randomized, placebo-controlled study. *Lipids in Health and Disease*. 2014; 13:121-21.
90. Kingsley M. Effects of phosphatidylserine supplementation on exercising humans. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2006; 36(8):657-69.
91. Starks MA, Starks SL, Kingsley M, Purpura M, Jager R. The effects of phosphatidylserine on endocrine response to moderate intensity exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2008; 5:11.
92. Schubert M, Contreras C, Franz N, Hellhammer J. Milk-based phospholipids increase morning cortisol availability and improve memory in chronically stressed men. *Nutrition research (New York, NY)*. 2011; 31(6):413-20.
93. Hellhammer J, Waladkhani AR, Hero T, Buss C. Effects of milk phospholipid on memory and psychological stress response. *British Food Journal*. 2010; 112(10):1124-37.
94. Dona G, Sabbadin C, Fiore C, Bragadin M, Giorgino FL, Ragazzi E, et al. Inositol administration reduces oxidative stress in erythrocytes of patients with polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*. 2012; 166(4):703-10.
95. Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2009; 13(2):105-10.
96. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2012; 28(7):509-15.
97. Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2014; 18(13):1896-903.
98. Genazzani AD, Santagni S, Rattighieri E, Chierchia E, Despini G, Marini G, et al. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2014; 30(6):438-43.

